

I-modulia® w badaniach klinicznych — zastosowanie emolientów u chorych na atopowe zapalenie skóry

I-modulia® in clinical trials — the use of emollients in atopic dermatitis patients

Joanna Narbutt, Aleksandra Lesiak

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła, nawrotowa, zapalna choroba skóry, w której występuje silnie wyrażony świąd, a zmiany skórne mają charakterystyczny obraz i typową lokalizację w zależności od wieku pacjenta. Patogeneza AZS jest złożona. Uwzględnia się udział czynników środowiskowych, genetycznych i immunologicznych. W ostatnich latach coraz większą rolę przypisuje się zaburzeniom funkcji bariery naskórkowej, uznając jej kluczową rolę w rozwoju tej jednostki chorobowej. Stosowanie emolientów pełni główną rolę w przywracaniu czynności bariery naskórkowej, a tym samym eliminacji suchości skóry oraz świądu. Innowacyjnym produktem stosowanym w emolientach jest I-modulia®, będąca ekstraktem z linii bakterii *Aquaphilus dolomiae* (*Neisseriaceae*) o właściwościach przeciwzapalnych oraz przeciwświądowych. Wykazano, że I-modulia® istotnie zwiększa syntezę immunosupresyjnej interleukiny-10 oraz przywraca funkcję limfocytów T-regulatorowych, co świadczy o jej zdolności do redukcji stanu zapalnego. Zgodnie ze wszystkimi rekomendacjami stosowanie emolientów jest podstawą terapii AZS, gdyż aktywnie uczestniczą one w procesie leczenia poprzez swoje właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne. Dane z ostatnich lat wskazują na korzystny wpływ emolientów w profilaktyce pierwotnej AZS. Powinno się je stosować od pierwszych dni życia dziecka.

Forum Derm. 2016; 2: 4, 139–143

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, I-modulia®, emolienty, terapia

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurring and inflammatory skin disease. Clinically AD is characterised by severe pruritus and skin lesions of typical morphology and localisation dependent on patient's age. Pathogenesis of AD is complex; genetic, immunological and environmental factors are strongly involved in the process. Recently impairment in function of epidermal barrier is believed to play an essential role in development of AD. Systematic use of emollients plays a key role in the process of restoring epidermal barrier and elimination of skin dryness and pruritus. I-modulia®, extract from bacteria *Aquaphilus dolomiae* (*Neisseriaceae*) is an innovative product used in new generation of emollients. It has unique anti-inflammatory and anti-pruritic properties. In the studies it was shown that I-modulia® significantly enhances synthesis of anti-inflammatory interleukin-10 and restores the normal function of regulatory T cells. These properties point out to its enability to suppress inflammation. According to guidelines the use of emollients is a mainstay therapy of AD as they play an active role in the therapeutic process via their anti-inflammatory and immunosuppressive action. Recent data show beneficial role of emollients in primary prophylaxis of AD and the clinicians strongly recommend their use from first days of child's life.

Forum Derm. 2016; 2: 4, 139–143

Key words: atopic dermatitis, I-modulia®, emollients, treatment

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Plac Hallera 1, 90–647 Łódź, tel.: 42 686 79 81, faks: 42 688 45 65, e-mail: joanna.narbutt@umed.lodz.pl

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła, nawrotowa, zapalna choroba skóry, w której występuje silnie wyrażony świąd, a zmiany skórne mają charakterystyczny obraz i typową lokalizację w zależności od wieku pacjenta. Schorzenie to jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry u dzieci, rzadko zmiany chorobowe mogą się pojawić dopiero w wieku dorosłym [1, 2].

W praktyce klinicznej rozpoznanie AZS ustala się na podstawie powszechnie uznanych kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez Hanifina i Rajkę [3]. Dla prawidłowej diagnozy konieczne jest stwierdzenie obecności 3 z 4 kryteriów większych (świąd skóry, charakterystyczna morfologia i lokalizacja zmian skórnych, przewlekły i nawrotowy przebieg oraz dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy) oraz minimum 3 z 23 kryteriów mniejszych. Wśród kryteriów większych najważniejszymi są charakterystyczny wygląd wykwitów skórnych oraz świąd skóry, uważany za nieodzowną cechę AZS. Spośród kryteriów mniejszych najczęstszymi i najistotniejszymi są: suchość skóry, wczesny wiek wystąpienia objawów, skłonność do nawrotowych zakażeń skóry, obecność natychmiastowych reakcji skórnych, obecność podwyższonego stężenia IgE, dermatografizm biały, obecność fałdów Dennie-Morgana, rumień twarzy, zacienienia wokół oczu oraz świąd po spożyciu, zaostrzenia po zdenerwowaniu, a także nietolerancja pokarmów i wełny [3].

Przebieg AZS dzieli się na trzy fazy kliniczne, uwzględniające charakter wykwitów chorobowych i wiek pacjentów. I faza dotyczy dzieci do 2. roku życia. Pierwsze zmiany chorobowe rozwijają się około 3.–6. miesiąca życia. Są to sączące wykwity grudkowo-wysiękowe, które lokalizują się na skórze policzków, wyprostnych częściach kończyn (okolice zgięć łokciowych, podkolanowych) i skórze owłosionej głowy. U wielu dzieci występuje silny świąd skóry, którego klinicznymi manifestacjami są niepokój dziecka, częsty płacz i problemy ze snem oraz obniżenie jakości życia całej rodziny. Dzieci, drapiąc, doprowadzają niekiedy do powstawania licznych przeczosów. Charakterystycznym objawem występującym u wielu dzieci jest suchość skóry. Przeważnie nie obserwuje się zmian chorobowych w okolicy pieluszkowej [2, 3]. Stwierdzenie takich zmian skórnych u pacjenta wymaga zebrania dokładnego wywiadu pod kątem rodzinnego występowania chorób atopowych. Ważnym elementem diagnostycznym jest uwzględnienie wpływu czynników pokarmowych jako przyczyny występowania zmian chorobowych (dokładny wywiad od matki), nie zawsze jednak należy upatrywać przyczyn rozwoju choroby w produktach pokarmowych. Wydaje się więc nierozsądne wprowadzanie restrykcyjnej diety u matki lub diety hipoalergicznnej u dziecka, jeśli nie stwierdzono bezpośredniego związku rozwoju zmian skórnych z przyjmowanymi pokarmami [4].

U niektórych dzieci zmiany chorobowe mogą ulec nadkażeniu bakteryjnemu, wirusowemu lub grzybiczemu. Należy jednak pamiętać, że w niektórych przypadkach od początku mogą być to zmiany infekcyjne. W przypadkach chorób bakteryjnych w leczeniu konieczne jest zastosowanie miejscowych antybiotyków, niekiedy w początkowym okresie w połączeniu ze środkiem przeciwzapalnym, tj. glikokortykosteroidami lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. Należy zaznaczyć, że w przypadku zmian sączących bądź zlokalizowanych na skórze owłosionej głowy największe zastosowanie mają preparaty w postaci lotionu [5]. W zaostrzeniu zmian o charakterze AZS uznaje się rolę endotoksyn wydzielanych przez czynniki infekcyjne, które są uznawane za superantygeny. Podkreśla się tu przede wszystkim białka wydzielane przez *S. aureus* oraz grzyby, głównie *C. albicans* i *M. furfur*, a także niektóre wirusy, na przykład *H. simplex* [6, 7].

Patogeneza AZS jest złożona. Uwzględnia się udział czynników środowiskowych, genetycznych i immunologicznych. W ostatnich latach coraz większą rolę przypisuje się zaburzeniom funkcji bariery naskórkowej, uznając jej kluczową rolę w rozwoju tej jednostki chorobowej. Suchość skóry uznawana za najpowszechniejszą cechę kliniczną AZS wynika właśnie z zaburzenia funkcjonowania tej struktury skóry [8, 9]. Jednocześnie w rozwoju tej cechy klinicznej odgrywa rolę obniżona zawartość naturalnie występujących lipidów, tj. cholesterolu, ceramidów, wolnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, którą obserwuje się zarówno w obrębie skóry zmienionej chorobowo, jak i pozornie zdrowej [10, 11]. Kolejnym czynnikiem zaangażowanym w nieprawidłowe funkcjonowanie bariery naskórkowej jest zmniejszenie uwodnienia warstwy rogowej naskórka poprzez zmniejszenie ilości naturalnego czynnika nawilżającego i nadmierna przeznaskórkowa utrata wody [12, 13]. Ostatnio badacze na całym świecie zwrócili uwagę na białko — filagrynę i mutację kodującego ją genu prowadzącą do nieprawidłowej budowy bariery naskórkowej oraz zaburzenia jej funkcji. Filagryna jest bogatym w histydynę, zasadowym białkiem o masie cząsteczkowej około 37 kD, występującym w komórkach warstwy rogowej. Jej funkcją jest spajanie włókien keratynowych. Filagryna, podobnie jak inne składniki niezbędne w procesie terminalnego różnicowania keratynocytów, jest syntetyzowana w obrębie warstwy ziarnistej z prekursora — profilagryny [14]. Przekształcenie profilagryny do filagryny jest procesem złożonym podlegającym regulacji na wielu poziomach, a jego nieprawidłowy przebieg może odpowiadać za zaburzenia terminalnego różnicowania keratynocytów i prowadzić do upośledzenia barierowych funkcji naskórka. Istotne znaczenie w zachowaniu funkcji barierowych mają również produkty dalszej proteolizy filagryny, które wchodzą w skład naturalnego czynnika nawilżającego [15]. W chorobach skó-

ry przebiegających z nieprawidłowym terminalnym różnicowaniem keratynocytów naskórka, do których należą rybia łuska, AZS, łuszczyca, obserwuje się istotnie obniżoną ilość naturalnego czynnika nawilżającego lub jego całkowity brak [16]. Prawidłowo zbudowana warstwa rogowa odpowiada za ochronę skóry przed utratą wilgoci oraz stanowi barierę dla alergenów, toksyn i mikroorganizmów. U chorych mających mutację w genie kodującym filagrynę istotnie częściej występuje suchość skóry, a także obserwuje się tendencję do rozwoju alergii kontaktowej [17]. Ostatnio zwraca się uwagę, że ekspresja filagryny w naskórku nie jest jedynie uwarunkowana genetycznie, a wpływ na nią mają również czynniki epigenetyczne, takie jak środowiskowe, styl życia i infekcje. Szczególnie istotne są niskie temperatury, obniżona wilgotność środowiska oraz brak ekspozycji na ultrafiolet B [18, 19]. W zaburzeniu funkcjonowania bariery naskórkowej istotną rolę pełnią także między innymi zmniejszona synteza kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6, redukcja sfingozyny i zaburzony metabolizm ceramidów [20]. Obecność tych czynników wpływa na rozwój suchej skóry w przebiegu AZS, a także sprzyja tendencji rozwoju zmian wypryskowych oraz nadkażeń bakteryjnych skóry z towarzyszącym świądem. Dodatkowo obserwuje się tendencję do podwyższonego pH skóry, co również sprzyja infekcjom bakteryjnym, między innymi *Staphylococcus aureus*, i opóźnia proces gojenia skóry.

W przywracaniu czynności bariery naskórkowej, a tym samym eliminacji suchości skóry oraz świądu kluczową rolę pełni stosowanie emolientów, czyli preparatów, które dają efekt zmiękczenia, wygładzenia i nawilżenia skóry [12]. Badania nad optymalnym składem preparatów emolientowych są prowadzone od wielu lat. Obecnie ze względu na odmienne składy wyróżnia się 3 generacje emolientów [21, 22]. Pierwsza generacja obejmuje substancje o właściwościach higroskopijnych i/lub okluzyjnych, do których zalicza się między innymi parafinę, lanolinę, wazelinę oraz kwasy tłuszczowe. Druga generacja emolientów dodatkowo zawiera substancje wiążące wodę (humektanty), do których zalicza się między innymi mocznik, sorbitol czy glicerol. Obecnie na rynku dermokosmetycznym dostępne są produkty trzeciej generacji zawierające ceramidy, cholesterol, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6. Mają one zdolność aktywnego wpływu na naprawę bariery naskórkowej, pobudzają syntezę naturalnych lipidów, szczególnie wypełniają przestrzenie między korneocytami, uniemożliwiając w ten sposób ucieczkę wody i przenikanie substancji zewnętrznych. Na podstawie prowadzonych eksperymentów badawczych wykazano, że proporcja ceramidów, cholesterolu i kwasów tłuszczowych powinna być 3:1:1 [23]. Coraz lepsze rozumienie patogenyzy AZS oraz rozwój nowych technologii w produkcji dermokosmetyków pozwalają na ciągłe udoskonalanie preparatów emolientowych przez wzboga-

cenie ich składu o substancje o właściwościach łagodzących podrażnienia, przeciwzapalnych, immunomodulujących oraz przeciwbakteryjnych (m.in. o wodę termalną, wyciągi z pędów owsa, alantoinę, bisabol, klibazol czy panthenol).

Innowacyjnym produktem stosowanym w emolientach jest I-modulia®, będąca ekstraktem z linii bakterii *Aquaphilus dolomiae* (Neisseriaceae) o właściwościach przeciwzapalnych oraz przeciwświądowych. Wykazano, że I-modulia® istotnie zwiększa syntezę immunosupresyjnej interleukiny-10 oraz przywraca funkcję limfocytów T-regulatorowych, co świadczy o jej zdolności do redukcji stanu zapalnego [24].

Aries i wsp. [25] przeprowadzili badania eksperymentalne na podstawie hipotezy, że woda termalna z Avène, zawierająca mikroorganizm — *Aquaphilus dolomiae*, ma unikatowe właściwości przeciwzapalne, przeciwświądowe i immunomodulujące. Badania prowadzili oni na komórkach keratynocytów w warunkach *in vitro* z zastosowaniem ekstraktu ESO otrzymanego z *A. dolomiae*. Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń wykazano, że po potraktowaniu keratynocytów ekstraktem dochodziło do zahamowania ekspresji mediatorów zapalenia, tj. *thymic stromal lymphopoietin*, interleukiny (IL)-18, IL-4R, IL-8, monocytnego białka-3, makrofagowego białka-3 o właściwościach zapalnych, a równocześnie dochodziło do zwiększenia ekspresji inwolukryny, która jest zaangażowana w terminalny proces różnicowania się keratynocytów. Zaobserwowano również wpływ badanego ekstraktu na parametry pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, tj. nasilenie ekspresji receptorów Toll-like 2, 4 i 5 i indukcję ekspresji naturalnych białek przeciwbakteryjnych, takich jak: psoriazyna, ludzka beta defensyna 2 i katherlicydyna. Dodatkowo zauważono zdolność badanego ekstraktu do regulowania receptorów PAR-2, ściśle zaangażowanych w patomechanizm świądu w AZS. Te wszystkie właściwości biologiczne i pozytywny wpływ na regulację poszczególnych mechanizmów patofizjologicznych stawia wyciąg z *A. dolomiae* w niezwykle pozytywnym świetle i pozwala na jego wykorzystanie jako terapii podstawowej bądź uzupełniającej AZS. Wszystkie uzyskane wyniki badań pozwoliły autorom na wyciągnięcie wniosków, że wyciąg z *A. dolomiae* ma istotnie pozytywny wpływ na regulację nabytej i pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, przez co ma wysoki potencjał do hamowania zmian zapalnych w skórze w przebiegu AZS, a także świądu. Bardzo ciekawe obserwacje przedstawił Martin i wsp. [24]. Badali oni zdolność ekstraktu z *A. dolomiae* na kolonizację skóry przez *S. aureus*. Wiadomo bowiem, że w rozwoju zapalenia w AZS istotną rolę odgrywa zaburzenie naturalnego mikrobiomu skóry. W badaniach wykazano, że ekstrakt z bakterii może indukować wydzielanie immunosupresyjnej IL-10 przez monocytowe komórki dendrytyczne. Wyciąg z *A. dolomiae* ma zdolność do przywracania naturalnej równowagi między *S. aureus* i *S. epidermidis*, przywraca aktywność limfocytów T

regulatorowych i w tym mechanizmie wykazuje działanie przeciwzapalne. Podobne obserwacje dotyczące przywracania naturalnego mikrobiomu w skórze u chorych na AZS wykazali Bianchi i wsp. [26]. Często występujące zaostżenia objawów choroby u chorych na AZS wiążą się ze zwiększoną kolonizacją *S. aureus*, co wynika z zaburzenia prawidłowego mikrobiomu skóry i zachwiania równowagi między liczbą kolonii *S. aureus* a *S. epidermidis* [26–28].

Podczas ostatniego zjazdu Amerykańskiej Akademii Dermatologii (AAD, *American Academy of Dermatology*) w 2016 roku Patrizi i wsp. prezentowali wyniki badań z zastosowaniem emolientu zawierającego I-modulia®. Podczas prowadzonego eksperymentu badali jego skuteczność poprzez punktową ocenę nasilenia atopowego zapalenia skóry (SCORAD, *Scoring Atopic Dermatitis Index*), suchości skóry i świądu, a także ocenę przeznaskórkowej utraty wody (TEWL, *transepidermal water loss*) u dzieci w wieku 1–4 lat mających AZS o łagodnym przebiegu (średni SCORAD 11,7). Emolient aplikowano 2 razy dziennie przez 28 dni. Po zakończeniu badania wykazano istotne obniżenie wskaźnika SCORAD (średnio do 6,09), świądu, suchości skóry oraz przeznaskórkowej utraty wody. Wszystkie wartości uzyskały istotność statystyczną. U wszystkich pacjentów wykazano dobrą tolerancję emolientu. Na podstawie uzyskanych wyników badań jednoznacznie stwierdzono, że nowy emolient, zawierający kompleks I-modulia®, ma zdolność do istotnego pozytywnego wpływu na łagodzenie objawów atopowego zapalenia skóry u dzieci, przy czym najbardziej korzystny efekt dotyczy redukcji świądu. Wykazano także pozytywny wpływ emolientu na odbudowę bariery naskórkowej poprzez zdolność do zmniejszenia TEWL.

Prawidłowa aplikacja emolientów polega na ich ciągłym stosowaniu na całym obszarze skóry, również poza obszarami zajętymi przez zmiany chorobowe. Jest to niezwykle ważne, gdyż u chorych na AZS cała skóra ma tendencję do rozwoju suchości oraz zapalenia. W prowadzonych badaniach wykazano bowiem, że w przebiegu AZS skóra pozornie zdrowa ma tendencję do zasadowego pH, nadmiernej ucieczki wody przez naskórek. Ponadto występuje zmniejszona ekspresja filagryny i obserwuje się cechy upośledzonej bariery naskórkowej. Zgodnie z obecnie obowiązującymi normami, osoby dorosłe w ciągu tygodnia powinny zużyć około 500 g emolientu/tydzień, a dzieci — 250 g [29]. Warunkiem utrzymania prawidłowego stanu skóry u chorych na AZS, zmniejszenia liczby nawrotów choroby i wydłużenia czasu remisji jest stosowanie emolientów minimum 2 razy dziennie w okresie poprawy klinicznej, a nie tylko podczas zaostżeń stanu chorobowego [30].

WNIOSKI

Zgodnie ze wszystkim rekomendacjami stosowanie emolientów jest podstawą terapii AZS [21, 22]. Emolienty

nie tylko poprawiają wygląd skóry przez efekt nawilżenia i zmiękczenia, ale aktywnie uczestniczą w procesie leczenia przez swoje właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne. Dane z ostatnich lat wskazują na korzystny wpływ emolientów w profilaktyce pierwotnej AZS. Powinno się je stosować od pierwszych dni życia dziecka. Decyzję o wyborze dermokosmetyku powinno się dokonać na podstawie składu preparatu i jego potwierdzonych właściwości w badaniach naukowych. Dodatkowym argumentem przemawiającym za regularnym stosowaniem emolientów są wyniki badań potwierdzające, że takie postępowanie zmniejsza liczbę całkowitego zużycia miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych. Nowoczesne spojrzenie na terapie emolientowe obejmuje nie tylko ich własności nawilżające i hamujące suchość skóry, ale, co istotne, działanie ochronne przed nadmierną kolonizacją patogennymi bakteriami, świądem i stanem zapalnym skóry [30–33].

Konflikt interesów.

Praca sponsorowana przez markę Avene.

PIŚMIENNICTWO

1. Levy R.M., Gelfand J.M., Yan A.C. The epidemiology of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003; 21: 109–115.
2. Rudikoff D., Leibold M. Atopic dermatitis. *Lancet* 1998; 351: 1715–1720.
3. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol. Venerol.* 1980; 92 (supl): 44–47.
4. Szarmach H., Wilkowska A. Zasady i odrębności leczenia miejscowego u dzieci. *Derm. Klin. Zabieg* 1999; 1: 99–104.
5. Narbutt J. Zastosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Terapia* 2007; 4: 66–72.
6. Leung D. Atopic dermatitis and the immune system: The role of superantigens and bacteria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45: 513–15.
7. Śpiewak R. Postępowanie w wyprysku atopowym — miejsce leczenia przeciwbakteryjnego. *Przegl. Alergolog.* 2006; 3: 19–23.
8. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y. i wsp. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129: 1892–1908.
9. Correa M.C., Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollients. *Dermatol. Res. Pract.* 2012; 836931.
10. Jungersted J.M., Scheer H., Mempel M. i wsp. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010; 65: 911–918.
11. van Smeden J., Janssens M., Kaje E.C. i wsp. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. *Exp. Dermatol.* 2014; 23: 45–52.
12. Rawlings A.V., Harding C.R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol. Ther.* 2004; 17 (supl 1): 43–48.
13. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 978–988.
14. Gan S.Q., McBride O.W., Idler W.W. i wsp. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry* 1990; 29: 9432–9440.
15. Scott I.R., Harding C.R., Barrett J.G. Histidine-rich proteins of the keratohyalin granules. Source of the free amino acids, urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid in the stratum corneum. *Biochim. Biophys. Acta* 1982; 719: 110–117.
16. Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2005; 6: 328–340.
17. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. i wsp. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006; 38: 441–446.
18. Engebretsen K.A., Johansen J.D., Kezic S., Linneberg A., Thyssen J.P. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30: 223–249.

19. Thyssen J.P., Zirwas M.J., Elias P.M. Potential role of reduced environmental UV exposure as a driver of the current epidemic of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 1163–1169.
20. Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1337–1343.
21. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. i wsp. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 7: 116–132.
22. Ring J., Alomar A., Bieber T. i wsp. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26: 1045–1060.
23. Miller D.W., Koch S.B., Yentzer B.A. i wsp. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more costeffective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10: 531–537.
24. Martin H., Laborel-Preneron E., Fraysse F. i wsp. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation. *Pharm. Biol.* 2016; 54: 2782–2785.
25. Aries M.F., Hernandez-Pigeon H., Delga V.H. i wsp. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin. Cosmetic. Investig Dermatol.* 2016; 9: 421–434.
26. Bianchi P., Theunis J., Casas C. i wsp. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology* 2016; 33: 165–171.
27. Miller D.W., Koch S.B., Yentzer B.A. i wsp. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more costeffective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10: 531–537.
28. Tan W.P., Suresh S., Tey H.L., Chiam L.Y., Goon A.T. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010; 35: 109–112.
29. Kownacki S. The importance of emollients in treating the increasing incidence of atopic eczema. *Nurs. Times* 2009; 105: 18–22.
30. Hon K.L., Ching G.K., Leung T.F. i wsp. Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010; 35: 22–26.
31. Msika P., De Belilovsky C., Piccardi N. i wsp. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25: 606–612.
32. Grimalt R., Mengesaud V., Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007; 214: 61–67.
33. Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J. i wsp. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 198–208.
34. Raone B., Ravaioli G.M., Dika E. i wsp. The Use of Emollients for Atopic Eczema. *Austin J. Allergy* 2015; 2: 1018.